

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° 269

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René GUILLEMIN

Né à Port-Louis (Ile Maurice), le 22 Février 1898

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'OPOTHÉRAPIE HÉPATIQUE

DANS CERTAINES RÉACTIONS CUTANÉES

Président : M. M. VILLARET, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1929

TH E S E
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René GUILLEMIN

Né à Port-Louis (Ile Maurice), le 22 Février 1898

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'OPOTHÉRAPIE HÉPATIQUE
DANS CERTAINES RÉACTIONS CUTANÉES

Président : M. M. VILLARET, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

19-9

LE DOYEN. M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimental.	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	N...
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LŒPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NCBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.	DELbet.
	HARTMANN.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique.	GOSSET.
Clinique urologique.	TERRIER.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ALAJOUANINE. . . Neurologie et psychiatrie.	LABBÉ (Henri). . . Chimie biologique.
AUBERTIN . . . Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy). . . Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.	LEMAITRE. Oto-rhino-laryngologie.
BINET. Physiologie.	LEROUX. Anatomie pathologique.
BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.	LEVEUF. Pathologie chirurgie.
BROCO. Pathologie chirurgicale.	LÉVY-VALENSI. . . Neuro-psychiatrie.
BRULÉ. Pathologie médicale.	LIAN. Pathologie médicale.
CADENAT. . . . Pathologie chirurgicale.	MERCIER (Fern) Pharmacologie.
CATHALA Pathologie médicale.	MILLOT. Histologie.
CHABROL. . . . Pathologie médicale.	MONDOR. Pathologie chirurgie.
CHEVALLIER . . Pathologie médicale.	MOREAU Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.	MOULONGUET. . Pathologie chirurgie.
DOGNON. Physique.	MOURE. Pathologie chirurgie.
DONZELOT. . . . Pathologie médicale.	MULON. Histologie
ÉCALLE. Obstétrique.	OBERLING. . . . Anatomie pathologique.
FEY. Urologie.	OLIVIER. Anatomie.
GARNIER. Pathologie expérimentale.	PIÉDELIEVRE. . . Médecine légale.
GASTINEL. . . . Bactériologie.	PORTES. Obstétrique.
GATELLIER. . . Pathologie chirurgicale.	QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
GIROUD. Histologie.	RICHET. Physiologie.
HARVIER. . . . Pathologie médicale.	SÉZARY. Dermatologie et syphiligraphie.
HOVELACQUE. . Anatomie.	VALLERY-RADOT (Pasteur). . . . Pathologie médicale.
HUTINEL. . . . Pathologie médicale.	VAUDESCAL. . . Obstétrique.
JOANNON Hygiène.	VELTER. Ophtalmologie.
JOYEUX. Parasitologie.	VERNE. Histologie.
	VIGNES. Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
BUSQUET Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
GUÉNIOT. . . . Obstétrique.	RETTERER. . . . Histologie
LEQUEUX Obstétrique.	ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL . . .	Clinique obstétricale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT?	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Éducation physique.
WEILL-HALLÉ	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

MEIS ET AMICIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR VILLARET

*Qui m'a guidé de ses conseils, et dont
la bienveillance ne s'est jamais dé-
mentie. Respectueux hommage de
ma gratitude.*

A MES MAITRES DANS LES DIVERS SERVICES
HOSPITALIERS OU J'AI EU L'HONNEUR
D'ÊTRE ACCUEILLI

DOCTEUR ANSELME SWARTZ, PROFESSEUR AGRÉGÉ.

DOCTEUR H. DUFOUR.

DOCTEUR A. FLORAND, *in memoriam*.

DOCTEUR SOULIGOUX, *in memoriam*.

PROFESSEUR MARFAN.

DOCTEUR FUNCK-BRENTANO.

DOCTEUR MICHON.

DOCTEUR WEILL-HALLÉ.

DOCTEUR PICOT.

PROFESSEUR VILLARET.

PROFESSEUR CARNOT.

DOCTEUR E. CHABROL, PROFESSEUR AGRÉGÉ.

DOCTEUR STÉVENIN.

DOCTEUR PORTES, PROFESSEUR AGRÉGÉ.

DOCTEUR H. BÉNARD, PROFESSEUR AGRÉGÉ.

DOCTEUR MICHEL.

Généralités

Exposé sur l'emploi des extraits d'organes en dermatologie

Depuis une vingtaine d'années, on tend à attribuer un rôle de plus en plus considérable aux glandes endocrines en dermatologie. Les thérapeutiques ainsi mises en œuvre, malgré quelques essais plus ou moins probants de schématisation et de classification, n'en restent pas moins basées surtout sur les résultats cliniques bien plus que sur des bases scientifiques.

Ainsi ont été utilisés, avec des résultats variables, les produits endocriniens les plus divers.

Des guérisons ont été obtenues; dans d'autres cas semblant cliniquement superposables, on n'a noté aucune amélioration, ceci tendant à prouver que pour une même dermatose la cause endocrinienne, si cause glandulaire il y a, n'est pas univoque.

C'est ainsi qu'en dehors des urticaires et autres érythèmes médicamenteux et sériques où l'adrénaline souvent fait merveille, de la sclérodermie, où l'extrait thyroïdien trouve une indication constante, de même que dans les troubles cutanés des myxœdémateux, on a pu utiliser

dans l'eczéma, le psoriasis, les pelades, prurigos, etc..., l'insuline, l'extrait thyroïdien, l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse, l'extrait thymique, l'hématoéthyrôidîne, les extraits ovarien et testiculaire.

Une telle richesse dans les méthodes de traitement opothérapique aurait pu faire présager la possibilité de rapporter telle ou telle dermatose, ou type de dermatose à une déficience endocrinienne quelconque. Il n'a pu en être ainsi, en dehors de cas bien spéciaux : sclérodermie, éruptions diverses de la ménopause, quelques prurits, diverses manifestations accompagnant des troubles manifestes d'insuffisance thyroïdienne.

Mais l'on ne peut qu'être frappé par un fait : alors que toutes les glandes endocrines ont figuré au répertoire de la thérapeutique dermatologique le foie seul, pourtant la plus volumineuse et probablement la plus importante des glandes à sécrétion interne, est quasiment passé sous silence. Cependant que jadis l'on parlait de diathèse arthritique dans la pathogénie de nombreuses affections cutanées, qu'à l'heure actuelle, après l'éclipse microbologique, on remet en cause de plus en plus un trouble d'équilibre organique, tout, avec les théories anciennes et modernes, concourt à indiquer que le foie qui préside à de si nombreuses fonctions de la nutrition pouvait, devait même souvent être en cause.

Certes, Gilbert avait déjà essayé l'extrait hépatique dans le vitiligo, mais, depuis, malgré de nombreuses recherches bibliographiques, il nous a été impossible de retrouver dans la littérature de plus de vingt années un

travail sur l'opothérapie hépatique en ce qui concerne les maladies de la peau.

La question fut reprise, ou mieux, disons-nous, ne fut envisagée sous le jour d'une thérapeutique véritable des dermatoses, que par notre maître, Monsieur le professeur Villaret, dans ses cours depuis 1919, question qu'il a résumée dans une note préliminaire en 1925. Puis quelques auteurs vinrent ajouter leur appoint, apportant dans certains cas des preuves cliniques de l'efficacité de l'opothérapie hépatique.

Citons entre autres les travaux de Bonie, en 1920-1921; de Jonquières, sur le traitement par l'extrait hépatique des eczémas chez l'homme et chez les animaux en 1924, ceux de Falchi, en Italie, en 1926. Cependant, c'est de l'œuvre de Gilbert et de ses élèves, des travaux de Roger, que découlent toute thérapeutique par l'organothérapie hépatique.

Constituant en quelque sorte, la conséquence logique de l'influence que l'on peut attribuer à l'extrait de foie dans les dermatoses, en complément de cet ouvrage, nous plaçons le rôle qui nous semble remarquable, de l'opothérapie hépatique en tant qu'élément prophylactique au cours de traitements par injections médicamenteuses et sériques, rôle particulièrement intéressant sur lequel M. le professeur Villaret a depuis longtemps insisté et qu'il a été le premier à mettre en lumière.

Historique

La médication par les extraits de foie est probablement de toutes les opothérapies la plus ancienne.

Hippocrate, Galien et bien d'autres s'avérèrent partisans convaincus de son action. L'empirisme aidant elle fut employée dans les circonstances les plus diverses et souvent les plus étranges.

Une telle universalité devait pour corollaire fatalement entraîner de vives réactions. Celles-ci ne manquèrent pas. Mais au fond quelle thérapeutique, si établie soit-elle, n'a point connu de ces sautes d'opinion. Et, en notre époque, où depuis Claude Bernard et Brown-Sequard, l'endocrinologie, après une longue éclipse, est plus que jamais à l'ordre du jour, l'opothérapie hépatique a suffisamment fait ses preuves aussi bien dans les maladies du foie que dans les anémies pour qu'il n'y ait pas lieu de tenter en sa faveur un procès en réhabilitation.

En effet, Gilbert et son école, suivis en cela par nombre d'auteurs, se sont attachés à montrer le bien fondé de l'organothérapie dans les déficiences du foie.

Ainsi, si l'on excepte ces cas d'insuffisance aiguë du foie, ou ictère grave au delà de toute thérapeutique, la

médication par l'extrait de foie a trouvé de nombreuses indications dans les maladies du foie.

C'est d'abord dans les cirrhoses hypertrophiques surtout, mais aussi atrophiques, et principalement lorsque l'éthyle était en jeu, que sous son action se notèrent de nombreuses améliorations, voire des guérisons cliniques. De nombreux cas en furent publiés après Gilbert et Carnot. Rappelons que pour Carnot, l'opothérapie a pu permettre un certain degré de régénération du parenchyme hépatique.

D'autre part, véritable précurseur de la méthode de Whipple, Perrin (de Nancy) signalait en 1907 l'amélioration nette de l'anémie des cirrhotiques sous l'influence de l'ingestion d'extrait de foie.

C'est peut-être à une action comparable que l'on doit certaines améliorations nettes d'ictères hémolytiques.

Le pouvoir coagulant de l'extrait de foie avait d'autre part été mis en relief dans le traitement des hémorragies nasales et digestives si fréquemment signe d'insuffisance hépatique et dans les hémoptysies, par Gilbert et Carnot.

Signalons encore :

- le bénéfice que peuvent en retirer certains petits diabètes,
- son emploi, depuis Hippocrate, dans l'héméralopie,
- son utilité dans le traitement de la goutte (Carnot).

Avant d'aborder ce qui a conduit M. le professeur Villaret à utiliser l'opothérapie hépatique dans les dermatoses, nous voulons rappeler succinctement les diverses théories émises dans la pathogénie des dermatoses.

Remarques sur la pathogénie des dermatoses

Il faut d'abord envisager deux grandes variétés de dermatoses :

1° Celles qui relèvent directement d'une infection de la peau par un microorganisme particulier (coccus, bactérie, protozoaire ou mycose);

2° Celles où une de ces causes ne peut être invoquée et qui semblent liées à des troubles plus généraux. Ce sont celles que nous avons plus particulièrement en vue.

Pour expliquer leur éclosion, des théories pathogéniques extrêmement nombreuses ont été émises. Ces théories, en somme, se réduisent à invoquer deux ordres de facteurs :

soit locaux,

soit généraux.

Dans cette classe, où entrent la plupart des eczémas, vitilligos, prurigos, prurits, urticaires, érythèmes variés, œdèmes à type Quincke qui sont la monnaie courante de la clinique journalière, l'élément pathogénique est souvent difficile à saisir.

Si l'on excepte les facteurs locaux divers que l'on a pu invoquer, ces manifestations cutanées relèvent le plus souvent d'un trouble général.

On a pu de la sorte faire entrer en ligne de compte soit un trouble vaso-moteur, soit un trouble trophique, en rapport avec une action nerveuse réflexe ou avec un état de dépression nerveuse générale, telle la neurasthénie, soit une auto-intoxication à point de départ intestinal, bucco-pharyngé (dents, amygdales), ou liée à une insuffisance des émonctoires (rénale, intestinale), ou hépatique, ou encore relevant d'une prédisposition acquise, ou congénitale sous la dépendance de la syphilis ou de la tuberculose, soit des troubles du métabolisme et surtout de la nutrition, l'ancienne diathèse arthritique héréditaire ou acquise, dans laquelle le facteur hépatique a toujours été invoqué comme un des éléments primordiaux.

Toutefois, il est encore des cas où sans que l'on puisse cliniquement retrouver l'une de ces causes, l'on voit survenir des manifestations cutanées passagères ou durables.

Doit-on alors invoquer une insuffisance endocrinienne ?

Dans certains cas, les résultats du traitement ont pu sembler juger en faveur d'une déficience thyroïdienne, hypophysaire ou autre, tel les cas rapportés dans la thèse de Winstel, de même que l'on sait l'influence des périodes menstruelles et de la ménopause dans l'apparition de manifestations cutanées.

Tous les cas sont d'ailleurs loin d'être imputables à ces insuffisances glandulaires.

Enfin on a étudié les rapports de l'eczéma et du psoriasis avec des affections articulaires (Waelsh) sans que l'on puisse conclure.

Toutefois, à côté de toutes ces étiologies, diversement appréciées suivant les auteurs, on connaît bien à l'heure actuelle le rôle si spécial de l'anaphylaxie dans certains cas.

Véritables extériorisations tégumentaires, depuis longtemps connues avec Richet, Vidal, dans les manifestations cutanées de l'anaphylaxie, Ravaut s'en institue le défenseur dans l'eczéma et conclut à une sensibilisation cutanée d'un choc colloïdologique.

Spillmann voudrait distinguer « des dermatoses de sensibilisation anaphylactique et des dermatoses survenant chez les malades dont la sensibilité cutanée est normalement exagérée, le déséquilibre humoral pouvant être provoqué par le déséquilibre neuro-végétatif ou par le dysfonctionnement endocrinien ».

Enfin, pour Jausion, « tous les eczémats témoignent d'une susceptibilité tégumentaire, élective au début, souvent générale au terme de l'existence vis-à-vis d'une ou de plusieurs substances étrangères à l'organisme et réputées antigènes la marque clinique de ces réactions est une véritable fluxion cutanée; la signature en est la vésicule willanique la constante histo-pathologique, l'exosérose. Il y a tout lieu de supposer que le système neuro-végétatif préside à la projection et à la distribution de ces troubles des échanges hydriques que Jean Meyer dénonce comme la seule caractéristique essentielle des eczémateux ».

A ce sujet, rappelons que Ribadeau-Dumas, Mme et M. Lévy ont constaté dans l'eczéma du nourrisson des modifications humorales profondes : une augmentation

de la teneur en eau du sérum, une hypoprotéïnémie parfois considérable et un abaissement du rapport albumine-globuline, troubles qu'ils considèrent comme se rapprochant de ceux des néphrites hydropigènes, mais ici non liés à des lésions rénales.

D'autre part, G. Bonnet, dans sa thèse inspirée par Grenet, aboutit à des conclusions assez semblables dans l'eczéma de l'adulte. Il trouve des chiffres de protéïnémie très variables, suivant les eczémas :

— tendance à l'hypoprotéïnémie dans les eczémas essentiels, surtout au fur et à mesure qu'ils vieillissent et d'autant qu'ils sont plus étendus,

— dans les eczémas artificiels, c'est-à-dire de cause externe, l'hypoprotéïnémie relative du début, au cours de l'évolution, fait place à une augmentation progressive des protéïnes du sérum.

Cependant, il n'a jamais noté la dilution sanguine observée par Ribardeau-Dumas chez le nourrisson.

Que l'on envisage donc une déficience endocrinienne, la diathèse arthritique, un trouble du métabolisme, un déséquilibre humoral, ces multiples conceptions entrent dans ce cadre général des déséquilibres neuro-végétatifs dont le rapport avec les dermatoses chaque jour reçoit des appuis nouveaux.

Ainsi plus les recherches s'étendent, plus s'ajoutent des preuves de la nécessité d'un trouble du milieu intérieur pour expliquer l'apparition de nombreuses maladies des téguments. Ce n'est plus seulement à un facteur local qu'il faudra s'adresser, surtout en vue des récidives, mais

aussi à un facteur général, la dermatose n'étant bien souvent, si ce n'est dans tous les cas, que l'extériorisation, par sensibilisation cutanée ou non, d'un processus où tout le système neuro-endocrinien peut être en jeu. Dès lors, il devient naturel de penser à une atteinte du foie qui contribue dans une si grande mesure au maintien de l'équilibre du milieu organique.

Quant à cet autre type de dermatoses où entre en jeu une infection directe du tégument et des organes (glandes et phanères qui lui sont annexés, l'élément local semble dans la règle suffisant pour expliquer leur survenue.

Cependant, si l'on note la fréquence des accidents cutanés des diabétiques, des cirrhotiques, des obèses; si l'on considère d'autre part l'influence indéniable de la puberté sur l'acné juvénile, l'on ne peut qu'être frappé par l'influence du milieu sur ces affections tégumentaires manifestement liées localement à des infections de la peau.

Dès lors, ne peut-on invoquer dans les dermatoses infectieuses, une fragilité cutanée spéciale en rapport avec une déficience organique ou un trouble endocrinien complexe, dans lequel le foie peut avoir sa part ? C'est peut-être là, dans ces véritables états constitutionnels dermopathiques, qu'il faut chercher la solution du problème qui entraîne Sabouraud à se demander « ce qu'est cette sensibilité spéciale aux microbes de la part de certains sujets et qui fera chronique les sycosis staphylococciques et les impétigos chroniques baptisés jadis eczémas impétigineux ».

Pourquoi a-t-on été conduit à employer l'extrait de foie ?

Ce déséquilibre neuro-végétatif constaté dans de nombreux cas, ces troubles vaso-moteurs si fréquemment invoqués, cette insuffisance de la trophicité cutanée à plusieurs reprises soupçonnée, pourquoi ne seraient-ils pas sous la dépendance d'une modification du fonctionnement hépatique ?

N'a-t-on pas de toujours imposé dans la plupart des dermatoses une véritable cure de repos hépatique ? Régime léger avec alimentation carnée minima, telle a été, telle est encore, en dehors des topiques cutanés, la base de leur thérapeutique. Cette prescription repose sur des constatations empiriques se perdant dans la nuit des temps, et se retrouve imposée comme principe prophylactique par les religions orientales qui eurent particulièrement à lutter contre les affections cutanées.

Du reste, nombreux sont les auteurs qui reconnaissent l'influence du foie dans les dermatoses. Entre autres, Glénard en 1893, Brocq, Besnier, Darrier, la signalent dans leurs ouvrages classiques. Gilbert et Lereboullet, en 1902, étudient l'urticaire et le prurigo d'origine biliaire. Clé-

ment Petit, en 1908, étudie l'insuffisance hépatique dans l'eczéma et le psoriasis. Dauplain, en 1923, évoque l'influence du terrain dans les dermatoses, Larat et Siebenmann, en 1928, impliquent tout particulièrement l'insuffisance hépatique dans la pathogénie de certains eczémas. A l'étranger, Galloway (1902-1908) et Bulkley, en 1905, ce dernier surtout, considèrent certaines maladies de la peau comme des manifestations visibles d'affections d'organes internes et entre autres du foie. L'école allemande, avec Bloch en 1908, Pulay en 1921, Brock en 1923, attribuent une part importante à l'intestin et au foie dans les affections cutanées, Stromberg et Brown, en 1923, lient l'eczéma à une uricémie d'origine hépatique ou rénale. Falchi, en 1928, accuse nettement une déficience du foie à l'origine de l'eczéma.

Il est en effet des arguments physiologiques de toute importance, si l'on considère le rôle de premier plan que joue le foie dans la régulation du milieu organique, le ralentissement que peut avoir le moindre trouble apporté à ses fonctions multiples.

En dehors de la sécrétion biliaire, sécrétion externe déjà si importante au point de vue digestif, l'on doit reconnaître au foie des fonctions capitales tant au point de vue nutrition qu'au point de vue régulation physico-chimique du sang.

En s'en rapportant à Gilbert et Carnot, l'on peut considérer avec ces auteurs que le foie a trois rôles principaux relevant de sa sécrétion interne :

—il tient sous sa dépendance toutes les fonctions d'assimilation, de désintégration et transformation, de distri-

bution, voire même d'accumulation des substances alimentaires, tant albuminoïdes qu'hydrates de carbone et graisses,

— il est le filtre naturel par lequel doivent nécessairement passer les substances nocives qui accompagnent les aliments ou en dérivent. Il doit les arrêter ou ne les livrer à la circulation que transformées en produits non toxiques, soit comme quantité, soit comme qualité,

— en troisième lieu, à lui semble dévolue une part importante dans le maintien de l'équilibre sanguin : tant dans sa composition chimique que biologique, et de l'équilibre plasmatique, aussi bien physique que chimique, rôle considérable qu'ont mis en relief les phénomènes d'hémoclasie digestive dans l'insuffisance hépatique.

Enfin, il est probable, vu l'action de ses extraits au point de vue expérimental, qu'il a un rôle important dans l'oxydation tissulaire et dans le débit sanguin, agissant à n'en pas douter sur la tension artérielle à des degrés et dans des sens variables, mais aussi importants que le rein.

Que pour une raison ou pour une autre, survienne un trouble du jeu normal de ces fonctions du foie, on pourra parfois voir apparaître une modification de la glycémie, augmentation légère ou notable du sucre sanguin qui réalise alors une véritable prédisposition aux affections cutanées.

Dans d'autres cas, le trouble porte surtout sur l'équilibre sanguin, comme en témoigne l'hémoclasie digestive, c'est alors un véritable état d'accidents anaphylactiques en puissance.

Ou bien c'est le rôle antitoxique du foie qui est en jeu, le filtre hépatique n'arrête plus les substances nocives d'une manière suffisante. On peut alors supposer que les émonctoires subissent un surcroît de charge : les reins, l'intestin, et aussi la peau. Ne serait-ce pas alors une cause de sensibilisation de celle-ci ?

Ou encore un trouble de l'action du foie dans son rôle régulateur de la circulation sanguine et de la composition du sang ne peut-il être invoqué comme cause des troubles vaso-moteurs des dermatoses et ne peut-il être la raison d'une hypotrophie de la peau ?

L'on peut d'autant mieux invoquer une insuffisance de ce rôle du foie dans les dermatoses, qu'il est une série de troubles de la composition sanguine qui méritent d'être comparés et dans les maladies du foie et dans certaines dermatoses. Une grande similitude se met en relief, si l'on considère :

1° D'une part, que dans les cirrhoses du foie il existe un trouble profond du métabolisme de l'eau, déjà entrevu en 1882 par Hanot, véritable « hydrophilie colloïdale » des cirrhotiques (Villaret, Bénard et Biancani); que l'on constate une perturbation toujours appréciable de la protéinémie des insuffisants hépatiques avec, en dehors de toute lésion rénale, une « hyposérinémie », comme l'a montré Wallich dans sa thèse récente;

2° D'autre part, que dans les eczémas il existe des troubles considérables des échanges hydriques considérés par Jean Meyer (cité par Jausion) comme la seule caractéristique essentielle des eczémateux, troubles du métabolisme

de l'eau retrouvés par Ribaudeau-Dumas, en l'absence de toute lésion rénale, dans l'eczéma du nourrisson concurremment avec un état d'hypoprotéinémie appréciable, considération en partie confirmée par Bonnet dans l'eczéma de l'adulte.

En dernier, lieu, les résultats obtenus par Whipple et ses collaborateurs au cours de leurs expériences en vue du traitement des anémies montrent tout l'intérêt de l'opothérapie hépatique dans ces désordres de l'équilibre sanguin. Ils ont en effet trouvé qu'il existait un rapport très net entre l'activité hépatique et la teneur du sang en fibrinogène, sérum-albumine et sérum-globuline.

Certes, nous ne pouvons que rester dans le domaine de l'hypothèse, mais n'était-il pas légitime de tenter un essai de l'opothérapie hépatique dans les dermatoses et avant tout dans celles qui semblent plus particulièrement relever d'un trouble constitutionnel, dermatoses d'ailleurs qui ont inspiré déjà de multiples traitements endocriniens ?

Comment agit l'extrait hépatique

Il découle des faits cliniques que l'extrait hépatique se substitue plus ou moins au foie dans ses fonctions de nutrition et antitoxique, définitivement ou momentanément déficientes.

Quant au déséquilibre sanguin qu'il est appelé à combattre dans la thérapeutique de nombreuses dermatoses, sans doute son rôle pharmacodynamique reste en grande partie hypothétique.

Cependant, il agit avec une constance indéniable sur les hypertensions, surtout lorsque celles-ci sont relativement récentes. Roger et l'école américaine, Mac Donald, Major, Miller après lui, ont montré les effets qu'on peut en attendre. Ce n'est pas au moyen des peptones que tout extrait organique contient qu'il entraîne une modification de la tension, quoique le choc peptonique puisse y garder un rôle. Il a été en effet montré, tant biologiquement que chimiquement, par Best, Dale, Dudley et Thorpe en 1926-1927, la présence dans l'extrait de foie de choline et surtout d'histamine. En ce qui concerne la circulation sanguine, l'on peut donc à juste titre attendre une action relativement importante de l'extrait de foie.

Plus difficile à mettre en relief est le rôle de l'extrait de

foie dans l'équilibre colloïdal du milieu sanguin. A cet égard cependant, les constatations de Oddo et Borie ont la valeur de l'expérimentation. Ces auteurs utilisant l'extrait hépatique *en ingestion*, fait sur lequel nous insistons, à des doses de 2 grammes de poudre par jour, amenèrent la disparition de la crise hémoclasique dans neuf cas d'affections hépatiques diverses. Cessait-on l'extrait, au bout d'un certain temps l'hémoclasie reparaissait, le reprenait-on, elle cessait à nouveau. Il est donc permis de supposer que l'extrait hépatique employé par la voie sous-cutanée qui nous semble de beaucoup préférable, n'agit pas uniquement sur le déséquilibre humoral par les peptones qu'il contient, mais surtout par des corps qui lui sont sans doute particuliers.

Applications cliniques

Au point de vue pharmacodynamique l'on peut donc envisager une triple action de l'extrait de foie, mais en l'absence de preuves formelles, tant de la pathogénie hépatique du terrain dermopathique que du moyen par lequel agit l'extrait sur diverses manifestations cutanées, l'on doit nécessairement se borner à exposer des possibilités basées sur ce que l'on sait, ou suppose, des fonctions endocrines du foie. Un point encore mérite qu'on s'y arrête. Comment, vu le volume de la glande qu'il est appelé à suppléer, l'extrait hépatique peut-il agir sous un si petit volume représentant des quantités infimes de foie frais ? C'est là un point sur lequel nous ne pouvons évidemment répondre. Mais dans des diabètes graves, où histologiquement le pancréas peut paraître intact, ne voit-on pas les accidents hyperglycémiques régresser momentanément sous l'influence de l'injection d'un extrait qui ne représente pourtant qu'un poids modéré de la glande ? Et n'est-ce pas d'ailleurs le propre de toutes les opothérapies ?

L'action constatable de l'extrait de foie en clinique s'oppose par sa netteté, dans bien des cas, au terrain mouvant des hypothèses pharmacodynamiques et pathogéni-

ques. Elle a été démontrée de manière on ne peut plus probante par les résultats remarquables obtenus par Jonquières dans l'eczéma de l'homme et des animaux. C'est l'eczéma d'ailleurs qui, de toutes les dermatoses, semble être le plus directement en rapport avec une insuffisance du foie, du moins a-t-il été la plus étudiée des dermatoses quant à cette association. Larat et Siebenmann, en 1928, étudiant les rapports de l'eczéma et de l'insuffisance hépatique ont constaté dans la majorité des cas la présence d'une urobilinurie nette et fréquemment une augmentation très appréciable de l'indican et de l'urobilinogène. Ils en concluent que si, urobiline, urobilinogène et indican ne sont « pas la cause directe des manifestations eczémateuses, il reste probable que d'autres substances, peut-être inconnues, existent anormalement dans les humeurs, par le fait de l'insuffisance du pouvoir antitoxique du foie ». Ils ajoutent d'ailleurs que par l'examen des urines on peut ainsi séparer les eczémas « où l'insuffisance hépatique joue un rôle prépondérant » d'autres eczémas de toute autre origine.

Ainsi, l'ensemble des modifications séro-hématiques qui peuvent être mises en relief dans un nombre considérable d'eczémas et que ne peut expliquer aucun trouble viscéral (rénal ou autre) en dehors du foie, l'influence considérable du régime de repos hépatique, les poussées eczémateuses beaucoup plus fréquentes chez les sujets atteints de diathèse arthritique, tout semble plaider en faveur d'une altération du foie et appelle en quelque sorte comme sanction thérapeutique, au premier chef, l'opothérapie hépatique.

Dans des manifestations cutanées qui peut-être peuvent plus directement encore être considérés comme relevant d'un trouble colloïdal des humeurs (urticaire, prurigos et prurits, œdème de Quincke et divers érythèmes), l'action de l'extrait hépatique semble devoir être aussi nette.

Est-ce un effet des doses très minimes employées à l'heure actuelle, il ne faut pas en attendre une sédation immédiate telles celles parfois observées avec l'emploi de l'adrénaline et du chlorure de calcium. Cependant si son action est moins brutale que celle de ces deux produits, elle est par contre plus durable et d'ailleurs présente infiniment moins de dangers.

Parmi de nombreuses autres que nous ne citons pas ici, quelques observations recueillies dans le service de M. le professeur Villaret serviront à illustrer cette action de l'extrait hépatique.

OBSERVATION I

Yvonne Gui..., 48 ans, entrée le 7 octobre 1929, salle Andral, hôpital Saint-Antoine.

Depuis trois ans, lésions eczémateuses des plis fessiers et du sillon interfessier ainsi que de la partie supérieure de la face interne des cuisses.

Autrefois, fortement suintantes, depuis un an, les lésions sont surtout croûteuses, sèches, mais sont restées très prurigineuses.

Traitées d'abord au nitrate d'argent, et par différentes pomades (inotyol, goudron), puis par autohémothérapie (6 injections), par 6 injections d'eau de mer, par le régime (ni poisson, ni alcool, ni épices).

Ces différents traitements agissent d'abord favorablement,

puis leur action cessant rapidement, les lésions redeviennent manifestes et augmentent.

— de plus, depuis six mois, sont survenus des éléments au niveau de l'anus, entraînant spontanément et à la défécation des douleurs à type fissuraire, sans hémorragies.

D'abord traitée au moyen d'une pommade au goudron, pour ces lésions anales, la malade a ensuite, depuis trois semaines, reçu trois fois par semaine un traitement à haute fréquence chez le docteur Bensaude; on note une amélioration notable.

— en outre, dans ces derniers six mois, sont également apparues des poussées de furonculose : petits furoncles multiples, siégeant sur les fesses et les cuisses. Un seul dut être incisé au bistouri.

On fit à la malade, il y a trois mois, 12 piqûre de vaccin anti-staphylococcique de Pasteur. Il n'y eut pas d'amélioration sensible.

Antécédents familiaux : père tué à la guerre, mère bien portante, une sœur de 15 ans bien portante, un frère mort à 5 ans de méningite tuberculeuse.

Antécédents personnels : coqueluche, rougeole, crise d'appendicite à 5 ans, non opérée, varicelle, diphtérie traitée par sérothérapie. Premières règles à 14 ans, jamais régulières, mais séreuses et abondantes, très douloureuses, forçant parfois la malade à s'aliter. Pas de pertes blanches.

Examen somatique négatif.

Tension artérielle : 12 — 7 au Vaquez.

Urée : 0,25.

Cholestérine : 0,80.

Glycémie : 1,12.

Urines : ni sucre, ni albumine.

Le 11 octobre, est mise à l'extrait hépatique en injections quotidiennes de 0,20 centigrammes d'extrait injectable jusqu'au 22 octobre, soit 12 piqûres.

Le 15 octobre, grosse amélioration des lésions eczémateuses, disparition du prurit, les douleurs anales en rapport avec des

éléments eczémateux se sont très atténués, la furonculose est stabilisée, plus d'éléments nouveaux.

Le 20 octobre, la malade elle-même attire l'attention sur la disparition totale de son eczéma, chose qui ne lui était jamais arrivée depuis trois ans, et de sa furonculose. Il ne reste de l'eczéma que quelques éléments desquamatifs et que des traces pigmentées de ses furoncles.

On continue l'extrait hépatique jusqu'au 22. Il est à remarquer que la malade a été pendant toute la durée de son traitement au régime normal.

Elle est sortie le 2 novembre entièrement guérie.

OBSERVATION II

Wau... Auguste 54 ans, magasinier, entré le 10 octobre 1929, salle Aran, lit n° 28, hôpital Saint-Antoine.

Pour une éruption eczémateuse siégeant sur le tronc avec prédominance en avant où elle recouvre tout le thorax et l'abdomen, les flanes, moins marqués au niveau du dos et sur la face antérieure des deux avants-bras.

Cette éruption a débuté environ huit jours avant son entrée.

Antécédents : Amputé de la cuisse gauche au tiers supérieur, il y a vingt-neuf ans, à la suite d'une fracture ouverte. Pas d'éthylisme. Aurait eu une affection cardiaque manifestée il y a six mois par un accès de dyspnée ayant duré trois jours et ayant nécessité une hospitalisation d'une vingtaine de jours dans le service de M. le professeur Bezançon, à l'hôpital Saint-Antoine. Il a été traité par une forte émission sanguine, par de l'ouabaine intraveineuse. Depuis cet accès de dyspnée, il continue à présenter tous les soirs, plus particulièrement vers les huit heures, une petite crise d'oppression assez prolongée, empêchant le sommeil.

D'autre part, il a considérablement maigri (12 kilos) depuis six mois, sans aucune perte de l'appétit, sans le moindre trouble digestif.

Il n'a jamais présenté par ailleurs d'autres manifestations cutanées que celle qui motive son entrée dans le service.

A l'examen :

Cœur : aucune modification des bruits. La tension artérielle est de 14-8,5 (Vaquez).

Poumons : à gauche : signes de congestion pulmonaire à la base; à droite : au niveau de la base : matité, vibrations un peu diminuées, respiration un peu diminuée sans bruit surajouté.

Ajoutons qu'une ponction exploratrice pratiquée dix jours après son entrée, a montré l'existence d'une faible quantité de liquide citrin, amicrobien, à Rivalta négatif, contenant de nombreuses hématites, une formule cytologique à caractères mécaniques.

Foie : très augmenté de volume, descendant jusqu'à l'ombilic, légèrement irrégulier, non douloureux, de consistance à peine accrue.

Rate : percutable.

Les réflexes tendineux, oculaires sont normaux.

La réaction de B. W. est négative.

Urée : 0,23.

Traité par l'extrait hépatique, l'éruption a presque complètement disparu vers la 5^e, 6^e injection; il n'en reste plus trace à la 12^e injection quotidienne. Régime normal.

Ici l'atteinte hépatique était manifeste et l'extrait hépatique avait donc une double indication.

OBSERVATION III

Mme B..., née M..., 40 ans, employée de commerce. Entrée le 7 mars 1929, salle Andral, lit n° 9, hôpital Saint-Antoine.

Entre dans la matinée du 7 mars, présentant une *éruption d'urticaire généralisée*, ayant débuté au cours du repas de midi, la veille, par des plaques rougeâtres inguino-crurales. L'éruption s'est ensuite généralisée d'une manière progressive, pour être complète dans la matinée du 7. Elle avait été précédée de

puis deux à trois jours par des douleurs au niveau des genoux, des lombes, des douleurs abdominales à type de coliques, sans diarrhée, quelques vomissements, une tendance légèrement synopale; une température aux environs de 38°.

Cette éruption, très prurigineuse, s'accompagne de bouffissure très marquée de la face, surtout au niveau des paupières, du côté gauche, et surtout d'oppression, de gêne respiratoire accentuée.

Cette crise urticarienne est loin d'avoir été unique. En effet, la malade raconte une crise identique (la première nettement accusée dans une anamnèse assez surchargée) survenue il y a un an : crise ayant les mêmes caractères, la même localisation initiale au niveau du dos des mains, mais n'ayant guère duré que deux ou trois jours. Mais, en réalité, les premières manifestations urticariennes datent d'au moins quatre ans. Il s'agissait alors d'éruptions de minime importance, très localisées, de durée restreinte : une journée. Ces poussées légères n'avaient pas incité la malade à consulter ni à modifier son alimentation; elle n'avait d'ailleurs pas remarqué si un aliment particulier pouvait être incriminé dans le déclenchement de ses crises. Ces poussées éruptives augmentent progressivement d'importance et de durée jusqu'au début de 1928, époque à laquelle elle présente sa première grande crise généralisée, analogue à celle qui l'a fait entrer à l'hôpital. Pendant six mois, de janvier à juin 1928, ce sont des poussées d'urticaire presque quotidiennes : durant quelques heures, disparaissant pour reparaitre le lendemain.

La malade consulte alors en ville, où on lui prescrit :

- autohémothérapie : 15 injections,
- peptamine,
- régime,
- pilules de calomel à prendre le soir.

Sous l'influence de cette thérapeutique, on note une grosse amélioration. la malade ne fait plus qu'une poussée par mois, mais alors, fait qui prend de plus en plus de netteté, la poussée

d'urticaire survient dans la règle au moment des règles, le plus souvent deux ou trois jours avant leur apparition, quelquefois, mais bien plus rarement, tout de suite après.

Mais ce que ces crises ont perdu en fréquence, elles le gagnent en durée, elles persistent en effet durant quatre à cinq jours au moins.

Un régime strictement suivi, de multiples essais thérapeutiques, n'arrivent en aucune façon à enrayer ces crises périodiques.

Un point intéressant noté par la malade est un amaigrissement de 15 kilos depuis un an. D'ailleurs, chaque nouvelle crise est cause d'une brusque perte de poids, 3 kilos et même plus, le poids se relevant relativement dans leur intervalle.

Enfin, même en dehors des crises, la malade accuse des douleurs lombaires bilatérales assez accentuées. Ces crises créent une véritable infirmité et ont conduit la malade à cesser son travail.

D'autre part, la malade signale l'existence, depuis deux ans, contemporaines donc de l'urticaire, de syncopes locales des doigts, très nettement délimitées au niveau des 2^e et 3^e phalanges, survenant presque instantanément dès qu'elle est exposée au froid, par conséquent surtout au cours de la saison froide, mais jamais en été. Ces crises de syncope, sous l'influence du froid, sont alors quotidiennes, mais sont bien plus accentuées et plus étendues lorsqu'elles coïncident avec une poussée d'urticaire.

Dans ses antécédents on note : deux angines diphtériques, l'une à 13 ans, l'autre à 32 ans, toutes deux traitées par la sérothérapie; une opération pour hernie crurale droite il y a sept ans; une opération pour hémorroïdes, il y a trois ans; une congestion pulmonaire à l'âge de 14 ans; deux enfants bien portants; une fausse-couche de 4 mois et demi, il y a cinq ans; un enfant mort à 3 mois de coqueluche, il y a quatre ans; un premier mari mort il y a huit ans de tuberculose pulmonaire; second mari bien portant.

Examen : décoloration des muqueuses traduisant une anémie assez marquée; subictère conjonctival; le foie est un peu augmenté de volume, légèrement douloureux; les poumons normaux; la rate non perceptible.

Cœur : deuxième bruit un peu accentué; le pouls est à 56, donc bradycardie nette. Le réflexe oculo-cardiaque donne un léger ralentissement à 52.

La tension artérielle : 13-9 au Vaquez.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

La température à 37,9 le matin, atteint le premier jour 38,2 le soir.

Le matin de son entrée dans le service, il a été pratiqué une injection intraveineuse de un gramme de chlorure de calcium. En cours d'injection, l'éruption a pâli nettement, puis a disparu ensuite progressivement. Il ne persistait plus rien le lendemain matin, la température revenue à la normale. L'éruption avait donc duré deux jours exactement, contre quatre et cinq jours au moins lors des crises précédentes.

On a pratiqué dans le sang : un dosage d'urée, 0 gr. 35; un dosage de sucre, 1 gr. 60; un dosage de la cholestérine, 1 gr. 15; une réaction de B. W. a été négative.

La malade, sortie de l'hôpital le 12 mars 1929, revient tous les matins pour une piqûre quotidienne d'extrait hépatique (d'abord 0,10 puis 0,20); enfin, durant les dix jours avant ses règles, une injection de 0,20 d'extrait hépatique, de 0,10 d'extrait ovarien. Sous l'influence de ce traitement, crise d'urticaire, mais *très atténuée*, en avril et en mai, toujours dans les deux ou trois jours précédant immédiatement les règles. Il y a donc, sans autre thérapeutique, amélioration nette avec reprise du poids (6 kilos).

En juin, juillet, août, septembre, la malade n'a pas présenté de crise, bien que dans les trois derniers mois, l'extrait hépatique ait été diminué comme dose, par suite de l'apparition de diarrhée et d'amaigrissement.

Pendant cette dernière période, le traitement a été de : 10

injections d'extrait hépatique à 0 gr. 10 et d'extrait ovarien à 0 gr. 10, associés pendant les dix jours précédant les règles.

Au début d'octobre, sous l'influence du refroidissement de la température, les crises de syncope locale réapparaissent, la malade revient consulter. Sa tension artérielle et les indices oscillométriques recherchés au Pachon à un seul brassard étaient :

Aux membres supérieurs :

A droite : bras, 16-7; avant-bras, 16-7 $1/2$; indice 6.

A gauche : bras, 16-7; avant-bras, 15-7 $1/2$; indice 5 $1/2$.

Aux membres inférieurs :

Aux chevilles, des deux côtés, 18-6 $1/2$; indice 9.

Du 15 au 23 octobre, la malade est mise à l'acétylcholine (0,40 par jour) associée, en prévision des règles attendues le 23, à dix injections d'extrait hépatique et d'extrait ovarien : aa 0 gr. 10.

On suspendit l'extrait ovarien le 23 octobre, en raison de l'apparition des règles. Le 26 octobre, les règles étant terminées, crise intense d'urticaire, avec participation des muqueuses, ayant duré trois jours.

Depuis cette époque, la malade se fait régulièrement faire tous les mois dix injections d'extrait hépatique 0,10, d'extrait ovarien 0,10, dans les douze jours qui précèdent les règles.

Elle a présenté, avec des intervalles de deux à trois mois, toujours réglées sur ses périodes menstruelles, des crises d'urticaire, mais qui n'ont jamais été ni si intenses, ni si durables que celles ayant précédé l'institution de son traitement.

Avec les froids des premiers jours d'hiver 1929-1930, ces syncopes des extrémités sont réapparues, mais relativement moins intenses que l'année précédente.

Ainsi, cette malade a obtenu, par son traitement associé extraits hépatique et ovarien, sinon la guérison définitive, tout au moins une très notable amélioration qui lui permet un travail stable, ce qu'elle n'espérait plus auparavant.

Emploi prophylactique de l'extrait hépatique au cours de divers traitements par voie parentérale.

Aucun traitement par injection, qu'elle soit intraveineuse, intra-musculaire ou sous-cutanée, n'est totalement à l'abri d'accident. Ce que l'on doit craindre surtout, particulièrement chez les sujets prédisposés, ce sont ces accidents de choc, qui rarement créent par eux-mêmes un danger véritable, mais doivent faire redouter, par la continuation du traitement, des phénomènes d'intoxication souvent graves. Certes, l'on est armé, au point de vue immédiat, contre ces accidents, grâce à l'adrénaline et au chlorure de calcium, mais ce sont là des méthodes non tout à fait exemptes de danger, et dont l'action est tout éphémère.

L'extrait hépatique, par contre, utilisé comme mesure prophylactique, s'il a une action immédiate moins sensible, ce qui tient peut-être aux doses faibles employées, vise à des effets plus prolongés.

Dans la thérapeutique par les arsenicaux, en particulier chez les syphilitiques, l'insuffisance hépatique reste le gros danger. La crise nitritoïde, qui réalise un véritable état de choc, au même titre que l'ictère toxique, témoigne de l'atteinte du foie. Les manifestations cutanées qui vont des simples erythèmes au purpura semblent encore avoir pour substratum organique une insuffisance hépatique. Ces purpuras arsénobenzoliques étudiés par Rabut et Oury en 1922, par P.-E. Weil et Isch-Wall en 1923, se présentent après un début impliquant directe-

ment le foie. En effet, ils sont souvent précédés d'ictère et d'hémorragies isolées; au cours de leur évolution, on note une anémie beaucoup plus marquée que ne le comportent les hémorragies et une diminution de la coagulabilité sanguine. Ces manifestations, pour P.-E. Weil, supposent une prédisposition spéciale qu'il qualifie de constitution hémogénique. D'ailleurs, cet auteur incrimine dans l'hémogénie, non seulement des troubles des organes sanguiformateurs, mais principalement le foie, et il rappelle l'identité du syndrome sanguin de l'hémogénie et du syndrome hémocrasique de l'insuffisance hépatique.

En secondant le foie défaillant par l'emploi de l'extrait hépatique, l'on peut donc espérer éviter la plupart de ces accidents, tout au moins en atténuer la gravité. L'utilité en est incontestable si l'on en accepte cette véritable preuve clinique : l'absence totale d'accidents de cet ordre dans son service depuis que M. le professeur Villaret en préconise l'emploi systématique. Et MM. Villaret et Justin-Besançon insistent sur cette règle : « D'une façon systématique, en particulier chez tout spécifique paraissant avoir de l'insuffisance hépatique, le traitement arsenical ne nous paraît devoir être abordé qu'à la condition d'être associé chaque fois à une injection sous-cutanée d'extrait hépatique ».

Signalons encore qu'en prévision de l'atteinte toujours possible du foie, Oddo et Borie reconnaissent que l'extrait hépatique aurait un gros intérêt dans le traitement arsenical de la syphilis.

Quoique moins fréquents qu'au cours des médications

arsenicales, les accidents ne sont pas exceptionnels dans les traitements par le bismuth et par l'iode. La plupart, sauf ceux qui résultent d'une intoxication massive de l'organisme, semblent dans l'immense majorité des cas, devoir également être évités par l'emploi prophylactique des extraits de foie.

Dans les traitements mercuriels, l'extrait hépatique associé est particulièrement indiqué chez les syphilitiques ayant présenté ou présentant des signes d'atteinte hépatique. Il l'est d'une manière encore plus directe avec les sels de mercure (cyanure, etc.) employés comme diurétiques dans les ascites d'origine hépatique.

Enfin, chez les tuberculeux, où l'extrait de foie pour lui-même a été préconisé, il rend également de grands services en palliant à la toxicité de l'aurothérapie. Depuis bientôt cinq ans que les sels d'or sont employés dans le service de M. le professeur Villaret, concurremment avec l'extrait hépatique, aucun des accidents banaux de la médication aurique (albuminurie, érythrodermie, éruptions à type urticarien) n'a été observé.

Parler dans tous ces cas de coïncidence semblerait ne pas vouloir se rendre à l'évidence, car si les accidents des médications parentérales ne sont pas des plus fréquents, il ne se passe cependant guère de mois où l'on n'en rencontre dans un service tant soit peu actif.

Cette utilisation prophylactique de l'extrait hépatique pourrait aussi, nous semble-t-il, être, avec avantage, étendue à la sérothérapie dont elle préviendrait et maîtriserait certainement dans une large mesure, la plupart des accidents.

Technique

1. - Préparation de l'extrait

L'extrait employé par nous est préparé de la façon suivante : foie de porc broyé, puis soumis à la dessiccation rapide dans le vide et à froid (0°) en présence d'acide sulfurique. L'extrait ainsi obtenu est alors pulvérisé, puis traité pour la préparation d'une solution injectable. Celle-ci est une solution aqueuse isotonique, contenant tous les principes thermostables du tissu glandulaire qu'elle représente et établie dans le cas des extraits employés, de telle sorte que 1 centimètre cube corresponde à 0 gr. 10 d'extrait total, équivalant sec de 0 gr. 40 à 0 gr. 50 d'organe frais.

Il est à noter que cette solution ne correspond pas implicitement à un extrait total, car elle n'en représente que la partie soluble dans l'eau et résistant à la température de 100° nécessaire à l'asepsie de l'extrait.

2. - Mode d'administration

Pour en attendre des résultats relativement constants, l'extrait doit être administré par voie parentérale.

C'est une injection hypodermique complémentaire dans la thérapeutique intraveineuse.

Dans les traitements par injections intra-musculaires ou sous-cutanées, une fois poussée l'injection thérapeutique, il suffit de retirer à demi l'aiguille ou d'en modifier la direction, puis d'injecter l'extrait hépatique.

Cette administration de l'extrait par voie hypodermique peut comporter quelques légers ennuis.

« Chez certains « endocriniens » l'hypoderme résorbe particulièrement mal les médicaments », et MM. Villaret et Justin Besançon ont « observé chez eux, parfois des indurations et suppurations secondaires, ou bien des hématomes, ou encore des éliminations secondaires du produit par des petites fistules. Ces accidents sont caractérisés principalement par leur torpidité, leur lenteur d'évolution, mettant quelquefois plusieurs mois à se manifester, avec des améliorations transitoires, par l'absence de chaleur, de rougeur, et souvent même de douleur à leur niveau ».

Enfin, l'extrait utilisé pour ces injections est nécessairement purifié et aseptisé; s'il ne représente donc pas intégralement l'extrait total, il semble toutefois qu'il n'ait perdu que peu de ses qualités.

Il est en tous cas d'une action infiniment plus constante et dirons-nous, plus dosable que par la voie buccale, voie encore la plus communément utilisée. Dans celle-ci en effet, il faut considérer que « la digestion gastrique peut altérer les propriétés de l'extrait hépatique ». D'autre part, MM. Villaret et Justin-Besançon insistent « sur ce fait capital, que l'opothérapie hépatique par voie buccale exige une certaine tolérance et une intégrité relative du tube digestif. Chez quelques malades, l'extrait de foie

ainsi administré détermine une diarrhée assez intense, avec coliques et parfois une légère douleur au point vésiculaire; chez certains sujets, cette intolérance du tube digestif est telle qu'elle oblige le praticien à cesser l'opothérapie hépatique par cette voie.

Pour d'autres, au contraire, l'absorption du médicament ou son assimilation immédiate sont nulles : soit qu'il se trouve détruit, comme beaucoup d'autres extraits opothérapiques d'ailleurs, par les ferments pancréatiques et intestinaux, soit pour d'autres causes, l'extrait hépatique n'a ainsi aucune action par voie entérale, alors que ses effets après administration parentérale sont manifestes ».

3. - Doses

Dans le traitement des dermatoses, l'emploi de doses faibles en extrait injectable a semblé suffisant.

En pratique, 0,10 ou 1 cc. à 0,20 ou 2 cc. en injections quotidiennes pendant une période variant de 10 à 20 jours amène une amélioration sensible de l'état des malades.

Le seul inconvénient est parfois l'apparition d'une diarrhée légère qui est une indication de modérer ou suspendre le traitement.

Comme dose prophylactique, en vue de pallier à des accidents possibles de traitements divers : intraveineux, intramusculaires ou hypodermiques, la dose indiquée par M. le professeur Villaret et utilisée couramment dans son service est de 0 gr. 10, ou 1 cc. d'extrait injectable immédiatement avant ou concurremment avec l'autre piqure

dans les injections intramusculaires, méthode en tous points recommandable, car elle évite de pratiquer deux injections qui pourraient rebuter les malades pusillanimes.

Conclusions

1° On ne saurait trop insister sur l'importance du rôle de l'insuffisance hépatique dans la genèse de certaines dermatoses (eczéma, urticaire, érythèmes, prurigos, prurits, œdème de Quincke entre autres); l'importance de ce rôle résulte d'ailleurs beaucoup plus des constatations cliniques que des recherches expérimentales;

2° Le traitement par l'extrait hépatique de certains eczémas, de certains urticaires, prurits, érythèmes, nous a paru dans des cas particulièrement tenaces amener une nette amélioration là où toute autre thérapeutique avait échoué.

3° L'extrait hépatique constitue le meilleur moyen préventif pour éviter les divers accidents toxiques fréquemment observés au cours des traitements : arsenicaux (arzénobenzols, cacodylates, etc.), bismuthiques, mercuriels et iodés, auriques chez les tuberculeux;

4° Le mode d'introduction de l'extrait hépatique par voie parentérale semble de beaucoup être la méthode de choix.

Vu, le Doyen :

Vu, le Président :

ROGER.

Maurice VILLARET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

Bibliographie

- ALTHUSEN (T. L.), W. J. KERR et T. C. BURNETT. — Traitement de l'hypertension artérielle par des injections d'extrait de foie. — *Amer. Journ. of the Medic. Sciences*, t. CLXXVII, n° 3, mars 1929, p. 398-425.
- ARNOZAN. — Medicacion hepatica. — *Ciencia Moderna*, Madrid, 1898, V. 18-20.
- BESNIER (E.). — Sur la question du prurigo. — 3^e Congrès internat. de dermat., Londres, 1896.
- Eczéma. — In *Dermatol. prat.*, Paris, Masson, 1900, t. II, p. 1.
- BEST (C. H.), H. H. DALE, H. W. DUDLEY et W. V. THORPE. — The nature of the vaso-dilator constituents of certain tissue extracts. — *The Journal of Physiology*, vol. LXII, 1926-1927, p. 397-417.
- BIL LARD. — Toxicité du suc d'autolyse du foie de porc. — C. R. Soc. de Biol., Paris 1910, LXIX, p. 423.
- Note sur l'isolement de la substance anticoagulante du foie par la dialyse chloroformique. — C. R. Soc. de Biol., Paris, 1912, LXXII, p. 203.
- BLOCH (P.). — Beziehungen zwischen hantkrantsheiten und stoffwechsel. — *Ergeb. inn. Mediz.*, II, 1908, p. 521.
- BONNET (Gabriel). — Les modifications de la protéinémie au cours de l'eczéma. — Thèse, Paris, 1929.
- BRACK (W.). — Ueber das Wesen und die bedeutung der alimentaren Haemoklasie. — *Zeitsr. f. de Ges. exper. Mediz.*, LI, 1926, et LXV, 1928.

- Die abhandlidkeit des Junckens und der hantveranderungen bei liberer krankungen von der alimentaren haemoklasie. — *Klin. Wochenschr.*, IV, 1925, n° 23.
- Ueber die haemoklasie und ihre bedeutung fur etiologie und pathogenese der Prurigo. — *Arch. f. dermat.*, CXLIV, 1923, p. 490.
- BRANCACCIO. — Contributo alla terapia delle infezioni da ipo e ana-epatica. — *Rassegna di clin. terap. Roma*, 1926, XXV, 65-69.
- BROcq (L.). — De la nature de l'eczéma. — *Annales de dermatologie et de siphiligraphie de 1900.*
- Cliniques dermatologiques, 1924.
- EULKLEY (L. D.). — Hautaffektionen bei stoffwechselanomalien. — *Intern. Dermatol. kongress*, V. Berlin, 1904, Berlin, Hirschwald, 1905.
- Krankheiten der haut in verbindung mit krankheiten des stoffwechsels. — *Dermatol. Zeit.*, XII, 1905, p. 523.
- On the relations of diseases of the skin to internal disorders. — *New-York, Rebman*, 1906.
- Diseases of the skin in relation to hepatic and renal disorders. — *Journ. of cutan. and gen. urin. dis.* XXX, 1912, p. 670.
- On the value of a rice diet in certain acute diseases of the skin. — *Brit. med. journ.*, 1910, II, 24 sept., p. 847.
- BUTNETT. — The depressor action of liver extract. — *Americ. journ. of Physiology*, Baltimore, 1926, p. 449.
- BYLSMA. — Hemeralopie und leber preparata. — *Woch. f. Therap. Hyg. der Auges.*, 1902, VI, p. 17.
- CARNOT (P.). — Traitement de la goutte. — *Progrès Médical*, 6 juin 1908.
- CHAUFFARD (A.). — Physiopathologie des insuffisances hépatiques. — *Presse Méd.*, Paris, 1922, p. 1073.

- CHOAY (E.). — Influence et rôle de la matière grasse (graisse et lipoides) sur l'activité catalytique des extraits hépatiques. — *Journ. de Pharm. et de Chimie*, Paris, 1911, 7^e série, III, p. 374-380.
- Sur le pouvoir catalytique des poudres de foie (extraits totaux) utilisés en opothérapie. — *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1911, LXX, 196-197. — *Journ. de Pharm. et de Chimie*, Paris, 1-16 mars 1911, 7^e série, III, p. 233-248 et 287-292.
- CROCKER (H. R.). — Hautaffektionen bei stoffwechselanomalien. — *Intern. Dermatol. Kong. V.*, Berlin, 1904, Hirschwald, 1905.
- DAUPTAIN (E.). — Du terrain dans l'eczéma, essai sur les prédispositions organiques dans les dermatoses. — *Vie Médicale*, 1923.
- DI POGGIO. — Secresione interna del fegato ed opoterapia epatica. — *Rassegna di clin. Terap.*, Roma, 1924, XXIII, p. 149-157.
- DORÉ (E. S.). — On cutaneous affections in various diseases. — *Brit. Journ. of Dermat.*, XVII, sept.-déc. 1906.
- DOYON. — Sécrétion normale d'une substance anticoagulante par le foie. — *Acad. des Sc.*, 21 mars 1910, *C. R.*, I, p. 792.
- Isolement de la substance anticoagulante du foie par la dialyse chloroformique. — *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1912, LXXII, p. 59.
- DUMAS (A.). — Contribution à l'étude des œdèmes d'origine hépatique. — *Journ. Méd. Franç.*, XVI, déc. 1927, p. 465.
- FALCHI (G.). — Recherches sur la fonction du foie dans l'eczéma. — *Soc. Ital. de Dermat. et Syphil.*, Rome, 16-18 déc. 1926. — *Giorn. ital. de dermat.*, LXVII, 1927, p. 704.
- FISCHLER (F.). — Physiologie und pathologie der Leber. — Berlin, Springer, 1925, in-8°.

- GALLOWAY (J.). — The signs of the skin of certain common diseases. — *Brit. med. Journ.*, 3 mai 1902.
- On visible signs of visceral diseases. — *Brit. med. Journ.*, 21 mars 1908, p. 665.
- On skin diseases in relation to internal disorders. — *Lancet*, XX, 1921, p. 364.
- GARNIER et BORY. — Toxicité des extraits de foie et de rein normaux et autolysés — C. R. Soc. de Biol., Paris, 1913, LXXIV, p. 344-346.
- GASTON (P.). — Du foie infectieux. — Thèse, Paris, 1892-1893, n° 206.
- GEBER (H.). — Sur la pathogénie de l'urticaire menstruel. — *Dermatol. Zeitschr.*, 1921, t. XXXII, p. 143.
- GILBERT et CARNOT. — De l'opothérapie hépatique dans les hémorragies. — C. R. Soc. de Biol. Paris, 1897, 10^e, série IV, p. 443.
- GILBERT, CARNOT et CHOAY. — Sur la préparation des extraits hépatiques. — C. R. Soc. de Biol. Paris, 10^e, série IV, p. 1028-1030.
- GILBERT et P. LEREBoullet. — Urticaire et prurigo d'origine biliaire. — C. R. Soc. de Biol. Paris, 1902, II, série IV, p. 1093-1095.
- GLAESSNER (K.). — Die wirkung des glycoolls auf urticarielle zustande. — *Klin. Woch* VI, 1927, p. 597.
- GLÉNARD (R.). — L'hépatisme. — Paris, 1922.
- GOLAY (J.). — Sur le rôle du système pancréatique dans la pathogénie d'un grand nombre de dermatoses. — *Ann. de dermat. et de syphil.*, oct. 1922, t. III, n° 8, 9, 10, 11.
- GOUGEROT (H.). — Les dermatoses à réaction de défense. — *Revue scientifique*, oct. 1924.
- HIRTZ. — Deux nouveaux cas de guérison de cirrhose alcoolique par l'opothérapie et la diurèse. — Soc. thérap., 30 mars 1909.

- HUERRE. — De l'opothérapie et en particulier de l'opothérapie hépatique dans le traitement de la syphilis. — *Rev. intern. de Méd. et de Chir.* 1911, XXII, p. 408.
- De l'opothérapie et en particulier de l'opothérapie hépatique dans le traitement de l'hérédo-syphilis. — *La Clinique*, Paris, 1911, VI, p. 318. — *Gaz. des Hôp.*, 8 avril 1911, p. 623.
- ICHOK. — L'opothérapie hypophysaire et la vésicule biliaire. — *Presse Méd.*, 4 août 1926, n° 62, p. 983.
- JADASSOHN (J.). — Haut affektionen bei stoffwechselanomalien. — *Intern. dermatol. Kong. V. Berlin* 1904 *Berlin*, Hirschwaldt, 1905.
- JAEGER (H.). — De la nature de l'eczéma, recherches expérimentales : hypersensibilité, idiosyncrasie et anaphylaxie cutanée chez les eczémateux. — *Ann. de dermatol.* de 1923.
- JEZ. — Préparations hépatiques et leur valeur dans le traitement des affections internes. — *Przeglad. lek. Krakov.* 1898, XXXVII, p. 102-104.
- JAUSION, GAUCH et GOLDBERG. — Les constitutions dermopathiques. — *Presse Méd.*, 15 juin 1929.
- JAUSION, P. COT et R. SOMIER. — Le traitement des eczémas, maladies de sensibilisation. — *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.* n° 32, 9 déc. 1929. Séance du 29 nov. 1929.
- JONQUIÈRES (Henry). — De l'eczéma chez l'homme et les animaux, son traitement par l'opothérapie hépatique. — Thèse vétérinaire, Toulouse, 1925.
- De l'opothérapie hépatique dans le traitement de l'eczéma. — *Revue vétérinaire*, mai 1924.
- KAPLAN. — Concerning the restoration of inhibitory qualities in liver extracts. — *Med. Rec. New-York*, 1910, LXXVIII, p. 904-906.
- LAQUEUR (F.). — Die stellung der Leber im intermediären stoffwechsel. — *Klin. Woch.*, 1922, I, p. 823.

- LARAT et SIEBENMANN. — Eczémas et insuffisance hépatique. — *Progrès Méd.*, n° 20, 19 mai 1928.
- LAUTMAN. — Hepatic extract. — *Med. Journ. and. Rec. New-York*, 1926, CXXIII, p. 751.
- LEDERMANN (K.). — Verhalten der haut bei inneren Krankheiten. *Deutsch klinik*, Berlin, 1903, in-8°.
- LEREBOLLETT (P.). — Opothérapiés hépatiques, biliaires et pancréatiques. — *Journ. Méd. Franç.*, 1911, V, p. 481-490.
- LEVIN. — My observations with hepatic extract (soluble) as a remedial agent. — *South Med. Journ. Birmingham*, 1922, XV, p. 175-181.
- LEWIN (E. M.). — Zur frage des natriumthiosulfats (dermatite et insuffisance hépatique. — *Dermatol. Woch.*, LXXXVI, 1928, 23 juin p. 832-834.
- LORTAT-JACOB. — Les bases cliniques du traitement des eczémas. — *Clinique et Lab.*, 20 sept. 1923.
- Quelques enseignements tirés des relations des dermatoses avec les perturbations fonctionnelles de divers appareils. — *Presse Méd.*, Paris, 1925, p. 1699.
- LUTZ, SIEMENS et STRANDBERG — Vererbung innersekretion stoffwechsel in handbuch der haut und geschlechtkrank von Jadassohn Bd. III, p. 298-299 stoffwech und haut Leber).
- MAC DONALD. — Extractives of liver possessing blood pressure reducing properties; report of clinical tests. — *Proceeds of the Soc. of exp. biol. and med. New-York* 1924-1925, XXII, p. 485-493.
- MAC LEOD (J. M. H.). — Diseases of the skin. — London, Lewis 1920, in-8° (Erythème toxique et purpuras).
- MAIGNON (F.). — Action des diastases tissulaires hépatiques sur les sujets atteints d'eczéma. — *Recueil d'Alfort*, juin 1923.
- MAIRET et VIREs. — Action physiologique de l'extrait de foie sur l'homme sain. — C. R. Soc. de biol. Paris, 10^e, série IV, p. 437-439.

- MAJOR. — The action of hepatic extract in hypertension. — *Journ. of amer. med. assoc.*, 31 juillet 1926, p. 311.
- MANN (F. C.) et MAGATH (T. B.). — Die wirkungen der totalen leberextirpation. — *Ergeb. der physiologie*, XXIII, 1924, p. 212.
- MATHIEU (René). — Prurigo strophulus, asthme et dyspepsie des farineux. — *Soc. de Ped.*, 18 déc. 1928.
- MENAGH (F. R.). — Etiology and results of treatment in angio-neurotic edema and urticaria. — *Journ. of amer. med. assoc.*, XC, 1928, n° 9.
- MILLER (Harold A.). — Liver extract in the toxemies of pregnancy. — *Amer. journ. of Obst. and Gyn.*, août 1927, n° 2, p. 165.
- MULOT. — The use of dessicated liver extracts in diabetes and chronic gastro-intestinal auto-intoxication. — *Long Island Med. journ. Brooklyn*, 1910, IV, p. 496-504.
- ODDO et BORIE. — Hémoelase digestive et opothérapie hépatique dans les affections du foie. — *Presse Méd.*, 14 déc. 1921.
- PAUL (Thomas-M.). — La cure physiologique instantanée de l'eczéma et de l'urticaire (The urologic and cutaneous review, vol. XXXIII, n° 11, 1929).
- PERICLE POSSILLI. — L'opotherapie epatica nell'arteriosclerosis. — Pavia, 1927.
- RABUT et OURY. — Le purpura au cours des intoxications par le novarsénobenzol. — *Presse Méd.*, 20 sept. 1922, n° 75.
- PERRIN (Maurice). — L'anémie des cirrhotiques. — Congrès de Médecine, Paris 1907.
- PETIT (Clément). — Notice sur l'hépatisme des eczémats et psoriasis. — Paris, Maloine, 1908.
- POOR. — Sur les rapports de quelques maladies de la peau avec les sécrétions internes. — *Dermatolog. Woch.*, 5-12 juillet 1913.
- PULAY. — Pathologie de la nutrition et dermatoses. — *Dermatol. Woch.*, 1921, nos 23-24.

- RAVARIT. — Opothérapie hépatique. — *Bull. trimestr. soc. des Sc. Méd. de Poitiers*, 1908, XI, p. 14.
- RAVAUT, BITH et DUCOURTIOUX. — Psoriasis et insuline. — *Bull. Soc. Franç. de dermatol.*, 1926, p. 99.
- RAVAUT. — 2^e Congrès de dermatologie de langue franç. — Strasbourg, 1923.
- RIBADEAU-DUMAS, Mme et Max LÉVY. — Les modifications humérales des nourrissons atteints d'eczéma suintant. Rapprochement avec les néphrites hydropigènes. — *Soc. méd. des hôp.*, 8 mars 1929.
- Notes sur le taux des protéines du sérum sanguin au cours de l'eczéma du nourrisson. — *Soc. méd. des hôp.*, 20 janvier 1928.
- RIBADEAU-DUMAS, LÉVY, DUPUY et MIGNON. — Les troubles du métabolisme de l'eau chez les nourrissons eczémateux. — *Le Nourrisson*, mars 1929.
- ROCAZ. — Bons résultats de l'opothérapie thyroïdienne chez des nourrissons à hérédité arthritique, mais non chez ceux dont l'eczéma est en rapport avec des troubles intestinaux. — *Bull. du Congrès de gynéc., obst. et pédiat.*, 4^{er} oct. 1910.
- ROGER. — Les effets cardio-vasculaires des extraits hépatiques. — *Presse Méd.*, Paris, 1922, XXX, 441-443.
- Action des extraits d'organes et des auto-lysats. — *Presse Méd.*, 21 nov. 1918.
- *Traité de physiologie*, t. III, Paris, 1928.
- ROSENBLUM (J.) et CAMERON (C.). — Stoffwechselstudien bei einem fall chronischer urticaria. — *Journ. of cutan. and. gen. urin. dis.*, nov. 1904.
- SABOURAUD (R.). — Sur les dermatoses chroniques streptococciques. — *Presse Méd.*, 8 janvier 1930.
- Essai critique sur l'étiologie de l'eczéma. — *Ann. de dermatol. et de syphiligraphie*.
- SCHOULL. — Nouveau cas de guérison apparente de cirrhose atrophique du foie par l'organothérapie. — *Soc. thérap.*, 11 nov. 1908.

- SHUR (H.). — Urticaria und cholelithiasis. — *Wiener klin. woch. schift*, XL, 1927, p. 81.
- SENDRAIL. — Modification de l'hydropylie tissulaire dans les syndrômes neuro-endocriniens. — *Paris Méd.*, 26 oct. 1929.
- SÉRÉGÉ. — Essai de détermination de l'action toxique comparée des extraits de foie droit et de foie gauche de chien à jeun. — C. R. Soc. de biol. Paris, 1912, LXXII, p. 681-683.
- Essai de détermination de l'action toxique comparée des extraits de foie droit et de foie gauche de chien en digestion. — C. R. Soc. de biol. Paris, 1912, LXXIII, p. 683-685.
- SMORODINZEW. — Ueber die stickstoff haltigen extraktivstoffe der leber. — *Zeitr. f. physiol. chem. Strasbourg* 1912, LXXX, p. 218-234.
- SPILLMANN. — Congrès de dermatologie. — Strasbourg, juillet 1923.
- SPILLMANN et DEMANGE. — L'opothérapie hépatique dans les affections du foie. — Congrès franç. de méd., rapports, Paris, 1899, V, p. 997.
- STANB (H.). — Ueber functionelle leberdiagnostik. — *Schweiz med. wochenschr.*, 1929, p. 308.
- STEIN (R. C.). — Neue bedunde bei hydroa vacciniiforme. — *Arch. f. dermat. u. syph.*, C. L. V., 1928, p. 270-272.
- STROMBERG et BROWN. — Dans l'eczéma, très souvent uricémie en rapport soit avec une insuffisance hépatique, soit avec une insuffisance rénale. — *Arch. of. intern. med.*, 15 août 1923.
- TESTUT (de la Roche-Posay). — Eczéma traduisant le plus souvent une petite insuffisance hépatique : bons effets d'une cure de la Roche-Posay. — Concours méd., 16 décembre 1923.

- VILLARET. — Les rapports du foie et du tube digestif en pathologie. — *La Presse thermale et climatique*, 1^{er} juillet 1928, p. 455.
- Troubles du débit urinaire dans les affections hépatiques et en particulier dans les cirrhoses alcooliques. — Thèse Paris, 1906.
- A propos du traitement des cirrhoses veineuses. — *Le Monde Méd.*, n° 674, 13 sept. 1923.
- Traitement des cirrhoses. Tome : Foie. — *Traité de Médecine de Roger Teissier*, Masson, 1929.
- Troubles du métabolisme de l'eau chez les hépatiques. — Leçon clin. méd. Hôtel-Dieu, 1928.
- VILLARET, BÉNARD et BIANCANI. — Contribution à l'étude des œdèmes d'origine hépatique. — *Paris méd.*, 31 oct. 1923.
- VILLARET et JUSTIN-BESANÇON. — Quelques données pratiques nouvelles sur l'opothérapie hépatique. — *La Médecine*, juillet 1925, p. 806.
- WÆLSCH. — Rapports de l'eczéma et du psoriasis avec des affections articulaires. — *Arch. allemandes de dermatologie*, 1910.
- WALLICH (Robert). — Contribution à l'étude des rétentions aqueuses de l'organisme. — Thèse Paris, 1930.
- WALTER. — L'extrait du foie dans l'hypertension. — *Journ. prat.*, 23 oct. 1926.
- WEGELE (G.). — Neure forschangen auf dan gebiet der intestinal en autointoxikation und ihrer behandlung. — *Wurzburger abhandl.* X, 8, Leipzig, 1910.
- WEIL (P.-E.) et ISCH-WALL. — Les états hémorragiques post-arsénobenzoliques. — *Presse Méd.*, 28 juillet 1923, n° 60.
- WINSTEI (A.). — Glandes endocrines et dermatoses. — Thèse Nancy, 1924.
- ZORZI. — Ricerche intorno ad estratti epatica ottenuti con la pressa di Buchner. — *Boll. d. Soc. med. di Parma*, 1913, 28^e série VI, p. 113.

